

DERWENT-ACC-NO: 1996-439483

DERWENT-WEEK: 199644

COPYRIGHT 1999 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: anti-helicobacter pylori agent contg.  
extract of dried roots of Morinda citrifolia - is used  
to treat recurring infection diseases of upper respiratory  
tract caused by Helicobacter pylori e.g. peptic ulcers

PATENT-ASSIGNEE: TERUMO CORP[TERU]

PRIORITY-DATA: 1995JP-0020633 (February 8, 1995)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PAGES	MAIN-IPC	PUB-DATE	LANGUAGE
JP 08217686 A	003	A61K 035/78	August 27, 1996	N/A

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DATE	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO
JP 08217686A	February 8, 1995	N/A	1995JP-0020633

INT-CL (IPC): A61K035/78

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 08217686A

BASIC-ABSTRACT:

Agent contains extract of dried roots of Morinda citrifolia.

Dried Morinda citrifolia roots are extracted with organic solvent (e.g. EtOH, n-BuOH, pyridine, hexane, EtOAc, acetone, pref. MeOH and CHCl<sub>3</sub>) for 1-2 days. Extract is evaporated and used for producing of oral and parenteral prepns.

with conventional carriers and additives. USE/ADVANTAGE - Used to eradicate helicobacter pylori. Dosage is 0.10-3000 (pref. 1-1000) mg/day for adult patients in 1-4 divided doses. Treats and prevents recurrence of upper digestive tract infectious diseases caused by Helicobacter pylori (e.g. peptic ulcer, gastritis and hepatitis, and gastric and hepatic cancers.

In an example, extract of dried Morinda citrifolia roots exhibited MIC of 6.25 mg/ml against Helicobacter pylori and showed acute oral toxicity, LD50 to male 5-week-old ICR mice of over 1000 mg/kg.

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/0

TITLE-TERMS: ANTI AGENT CONTAIN EXTRACT DRY ROOT TREAT  
RECURRENCE INFECT  
DISEASE UPPER RESPIRATION TRACT CAUSE PEPTIC  
ULCER

DERWENT-CLASS: B04

CPI-CODES: B04-A08C2; B04-A10F; B04-F10A; B14-A01; B14-E08;  
B14-E10B; B14-H01;  
B14-N12;

CHEMICAL-CODES:  
Chemical Indexing M1 \*01\*  
Fragmentation Code  
M423 M781 M903 P220 V400 V406

SECONDARY-ACC-NO:  
CPI Secondary Accession Numbers: C1996-138146

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-217686

(43) 公開日 平成8年(1996)8月27日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 35/78	AD Z		A 6 1 K 35/78	AD Z C
	AC J			AC J
	AC L			AC L
	AC S			AC S
	AD U			AD U
審査請求 未請求 請求項の数1 O L (全 3 頁)				

(21) 出願番号 特願平7-20633

(22) 出願日 平成7年(1995)2月8日

(71) 出願人 000109543

テルモ株式会社

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号

(72) 発明者 長谷川 弘和

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

(72) 発明者 小谷野 喬

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

(54) 【発明の名称】 モリンダ・シトリフォリアの乾燥根の抽出物を含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬

(57) 【要約】

【構成】モリンダ・シトリフォリア（和名ヤエヤマアオキ）の乾燥根の抽出物を含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬。

【効果】抗ヘリコバクター・ピロリ作用を有し、ヘリコバクター・ピロリに起因する上部消化器疾患の予防剤および治療薬として有効である。特に消化性潰瘍・胃炎・肝炎治療薬や、消化性潰瘍・胃炎・肝炎・胃癌・肝癌の再発予防剤として有効である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】モリンダ・シトリフォリアの乾燥根の抽出物を含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明はモリンダ・シトリフォリアの乾燥根の抽出物を含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬に関する。

## 【0002】

【従来の技術およびその問題点】消化性潰瘍治療におけるヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*) 除菌療法の有効性が潰瘍の早期治癒と再発防止の両面で確認され、3剤併用療法 (抗生物質2種とビスマス製剤) (例えばジ・アメリカン・ジャーナル・ガストロエンテロロジー [the Am.J.of Gastroenterology] 87巻1716頁1992年) や、プロトンポンプ阻害剤と抗生物質との併用療法 (例えばジ・アメリカン・ジャーナル・ガストロエンテロロジー [the Am.J.of Gastroenterology] 88巻491頁1993年) が知られている。消化性潰瘍治療におけるヘリコバクター・ピロリ除菌療法では、再発予防を目的とした維持療法は不要となり、H<sub>2</sub>ブロッカーや防御因子増強剤に比べ、再発率の低下や、治療までの時間の短縮、治療費の削減の効果がある。

【0003】インビトロ (in vitro) でヘリコバクター・ピロリに対して抗菌作用を示す抗生物質などは生体に投与された場合、いずれも単剤での除菌率が低い。そのため、2剤・3剤併用療法 (抗生物質とビスマス製剤)、プロトンポンプ阻害剤と抗生物質との併用療法等が検討され、有効である事がすでに知られているが、いずれも問題を含んでいる。例えば投与回数の頻度の多さや、常用量以上の大量投与を必要とする事や、下痢・便秘等の副作用、耐性菌の出現の可能性があるということである。従って、このような場合には、消化性潰瘍治療におけるヘリコバクター・ピロリ除菌を目的としてヘリコバクター・ピロリに選択的で、単剤での除菌率の高い薬物が必要となってくる。

## 【0004】

【発明が解決しようとしている課題】本発明は、ヘリコバクター・ピロリ感染に起因する上部消化器疾患の治療におけるヘリコバクター・ピロリの除菌のための有用な抗ヘリコバクター・ピロリ薬を提供することを目的とする。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、消化性潰瘍治療におけるヘリコバクター・ピロリ除菌作用を有する物質を鋭意検討した結果、特定の植物、モリンダ・シトリフォリア (*Morinda citrifolia*: 和名ヤエヤマアオキ) (双子葉類、アカネ科) がヘリコバクター・ピロリ除菌作用を有することを見いだし、本発明を完成するに至った。

【0006】上記目的に沿う本発明は、モリンダ・シトリフォリアの乾燥根の抽出物を含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬である。本発明は、ヘリコバクター・ピロリ感染に起因する上部消化器疾患の治療におけるヘリコバクター・ピロリの除菌のための有用な抗ヘリコバクター・ピロリ薬であり、また本発明はより有効な消化性潰瘍の再発予防薬となり得る。またヘリコバクター・ピロリが関与する様々な病態の治療薬あるいは予防薬として有効である。

【0007】本発明のモリンダ・シトリフォリアの乾燥根の抽出物を含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬は以下のようにして得る事ができる。モリンダ・シトリフォリアの乾燥根の抽出物は、上記乾燥物に適当な有機溶媒または水を加え、室温または加熱して抽出処理し、抽出混合物を濾過し、濾液から溶媒を減圧留去する事によって得られる。抽出溶媒として使用される有機溶媒の例としては、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノールのようなアルコールや、ピリジン、ヘキサン、酢酸エチル、アセトン、クロロホルム、塩化メチレン等が挙げられる。特に、メタノール、クロロホルムが好適である。抽出処理時間は、原料の種類、品質等に従って適宜決定されるが通常数時間～2日間程度である。本発明の上記乾燥物の抽出処理操作に先立って、上記乾燥物を粉碎しておく方が好ましい。

【0008】本発明のモリンダ・シトリフォリアの乾燥根の抽出物を含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬はヘリコバクター・ピロリに起因される疾患に有効な予防剤および治療剤として使用でき、例えば消化性潰瘍・胃炎・肝炎治療薬や、消化性潰瘍・胃炎・肝炎・胃癌・肝癌の再発予防剤として使用され、投与量は症状により異なるが、一般に成人一日量0.10～3000mg、好ましくは1～1000mgであり、症状に応じて必要により1～4回に分けて投与するのがよい。投与方法は投与に適した任意の形態をとることができ、特に経口投与が望ましいが静注も可能である。

【0009】本発明の抗ヘリコバクター・ピロリ薬は、有効成分の1つとして、単独または製剤担体と共に公知の製剤技術によって錠剤、散剤、カプセル剤、顆粒剤、シロップ剤、水剤、懸濁剤、注射剤、点眼剤、もしくは座剤等の投与に適した任意の製剤形態をとることができる。具体的な製剤担体としては、でんぷん類、ショ糖、乳糖、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、結晶セルロース、アルギン酸ナトリウム、リン酸水素カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水ケイ酸、および合成ケイ酸アルミニウム等の賦形剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチンおよびポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび架橋

ポリビニルピロリドン等の崩解剤、ステアリン酸マグネシウムおよびタルク等の滑沢剤、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸およびメタアクリル酸メチルコーポリマー等の被覆剤、ポリエチレングリコール等の溶解補助剤、ラウリル硫酸ナトリウム、レシチン、ソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油およびグリセリルモノステアレート等の乳化剤、EDTAなどのキレート剤、緩衝剤、保湿剤、防腐剤、カカオ脂およびウイテプゾールW35等の基剤を挙げることが出来る。

#### 【0010】

【実施例】次に実施例および試験例を示して本発明をさらに具体的に説明する。

【0011】（実施例1）モリンダ・シトリフォリアの乾燥根200gを粉砕し、クロロホルム2.0リットルと2時間攪拌し、これを濾過し、再度同様の操作を繰り返す、さらに、クロロホルム2.0リットルと一晚攪拌し、これを濾過し、あわせた有機層を減圧留去し、クロロホルム粗抽出物2.40gを得た。

【0012】（試験例1）*in vitro*抗ヘリコバクター・ピロリ作用

最小発育阻止濃度（MIC）の測定により本発明のモリンダ・シトリフォリアの乾燥根の抽出物を含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬の抗ヘリコバクター・ピロリ作用を測定した。

【0013】ヘリコバクター・ピロリ標準株（NCTC 11916）および臨床分離株を5%馬脱繊維血添加スキロー寒天平板に接種し、微好気条件（10%CO<sub>2</sub>, 5%O<sub>2</sub>, 85%N<sub>2</sub>）、37℃にて3～5日間前培養する。実施例1にて得られたモリンダ・シトリフォリアの乾燥根の抽出物をジメチルスルホキシド（dimethylsulfoxide: DMSO）に溶解し、終濃度1～400

μg/ml（ジメチルスルホキシド終濃度1%以下）となるよう2段階希釈し5%馬脱繊維血添加スキロー寒天平板に添加し、MIC測定用寒天平板を作成する。ヘリコバクター・ピロリ標準株および臨床分離株を前培養した寒天平板より採取し、生理食塩液に懸濁し、10<sup>8</sup>CFU/mlの菌液を得る。該菌液をMIC測定用寒天平板表面に十字画線にて接種し、微好気条件（10%CO<sub>2</sub>, 5%O<sub>2</sub>, 85%N<sub>2</sub>）、37℃にて1週間培養する。MIC測定用寒天平板を観察し、寒天平板表面に十字様にヘリコバクター・ピロリの増殖が認められる寒天平板と、認められない寒天平板を分け、増殖の認められない寒天平板のうち本発明のモリンダ・シトリフォリアの乾燥根の抽出物の添加量に連続性を示す最小濃度の寒天平板を見つけ出し、その添加量を本発明のモリンダ・シトリフォリアの乾燥根の抽出物の該ヘリコバクター・ピロリ菌株に対する最小発育阻止濃度（MIC）とする。

【0014】その結果、本発明のモリンダ・シトリフォリアの乾燥根の抽出物のMICは6.25μg/mlであり、優れた抗ヘリコバクター・ピロリ作用を示した。

【0015】（急性毒性）ICR系雄性マウス（5週令）を用いて、経口投与による急性毒性試験を行った。本発明のモリンダ・シトリフォリアの乾燥根の抽出物のLD<sub>50</sub>値はいずれも1000mg/kg以上であり、高い安全性が確認された。

#### 【0016】

【発明の効果】本発明のモリンダ・シトリフォリアの乾燥根の抽出物を含有する抗ヘリコバクター・ピロリ薬は、試験例に示されるように、抗ヘリコバクター・ピロリ作用を有するため、ヘリコバクター・ピロリに起因する上部消化器疾患の予防剤および治療薬として有効である。特に消化性潰瘍・胃炎・肝炎治療薬や、消化性潰瘍・胃炎・肝炎・胃癌・肝癌の再発予防剤として有効である。